

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 avril 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/026798 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : B01L 3/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/03207

(22) Date de dépôt international :

19 septembre 2002 (19.09.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/12192

21 septembre 2001 (21.09.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : COM-
MISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR];
31/33, rue de la Fédération, F-75752 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

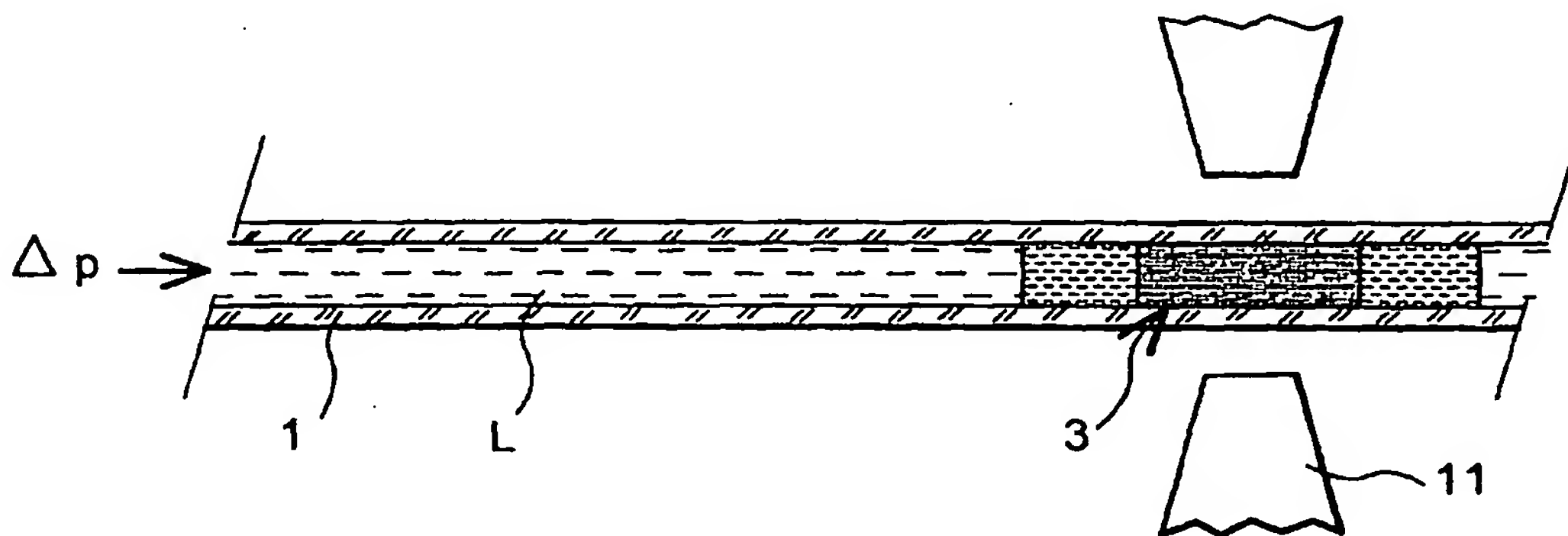
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RICOUL,
Florence [FR/FR]; Lieu dit Charrière, F-38950 Quaix
en Chartreuse (FR). BERTHIER, Jean [FR/FR]; 8, les
Florentines, F-38240 Meylan (FR). BOUTET, Jérôme
[FR/FR]; Appt 119, résidence le Botticelli, 4 av Aristide
Briand, F-38600 Fontaine (FR).

(74) Mandataire : LEHU, Jean; Brevatome, 3, rue du Docteur
Lancereaux, F-75008 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MOVING A FLUID OF INTEREST IN A CAPILLARY TUBE AND FLUIDIC MICROSYSTEM

(54) Titre : PROCEDE DE DEPLACEMENT D'UN FLUIDE D'INTERET DANS UN CAPILLAIRE ET MICROSYSTEME
FLUIDIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a method for moving a fluid of interest in a capillary tube and a fluidic microsystem. More particularly, it concerns the field of microfluidics, and in particular fluidic microsystems. The method comprises steps which consist in: providing in said capillary tube (1) at least a ferrofluid stream (3), said ferrofluid assembly (3) comprising a ferrofluid plug (5), and arranged at least at one of the two ends of the ferrofluid plug (5) and integral therewith, a liquid plug (7) non-miscible with the ferrofluid and with the fluid of interest; providing in said capillary tube, proximate to the ferrofluid assembly and on the side of the liquid plug (7) non-miscible with the ferrofluid and the fluid of interest, the fluid of interest (9); and controlling the displacement of the fluid of interest in said capillary tube by the action on said ferrofluid assembly of a magnetic field generated by a magnetic system arranged outside the capillary tube.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire et à un microsystème fluidique. Elle concerne en particulier le domaine de la microfluidique, et notamment des microsystèmes fluidiques. Le procédé comprend les étapes consistant à disposer dans ledit capillaire (1) au moins un train de ferrofluide (3), ledit train de ferrofluide (3) comprenant un bouchon de ferrofluide (5) et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide (5) et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide (7) non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt ; à disposer dans ledit capillaire, au voisinage du train de ferrofluide et du côté du bouchon de liquide

[Suite sur la page suivante]

WO 03/026798 A1

BEST AVAILABLE COPY



(81) États désignés (*national*) : JP, US.

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(7) non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt, ledit fluide d'intérêt (9); et à commander le déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit train de ferrofluide d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire.

PROCEDE DE DEPLACEMENT D'UN FLUIDE D'INTERET DANS UN
CAPILLAIRE ET MICROSYSTEME FLUIDIQUE

DESCRIPTION

5

Domaine technique de l'invention

La présente invention se rapporte à un procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire et à un microsystème fluide.

10 Elle concerne en particulier le domaine de la microfluidique, et notamment des microsystèmes fluidiques. Elle permet de réaliser des procédés biologiques ou chimiques à haut débit.

Elle permet également, grâce à l'utilisation de techniques de micro-technologies de s'intégrer dans les dispositifs appelés aujourd'hui labopuce, ou "lab-on-a-chip" ou bien encore "micro-Total-Analysis-System" (MicroTAS) dans la terminologie anglo-saxonne.

15 Dans l'exemple "lab-on-a-chip" la présente invention peut être combinée à d'autres fonctions pour former un système plus complet et plus précis d'analyse biologique.

Art antérieur

25 Le développement et l'utilisation de microsystèmes fluidique permettant l'obtention d'informations chimiques ou biologiques est en croissance constante depuis quelques années.

Un des problèmes importants à résoudre pour la mise en œuvre de cette nouvelle technologie des microcanaux est le problème du pilotage des écoulements

30

ou déplacement des fluides à l'intérieur des microcanaux.

En outre, l'augmentation du débit des analyses peut nécessiter la mise en série le long des
5 microcanaux de plusieurs liquides réactifs différents sous forme de bouchons, et s'ajoute alors le problème de la contamination biologique d'un bouchon par un autre.

Certaines techniques de l'art antérieur proposent
10 d'utiliser des états de surface variables pour réguler les écoulements, mais imposent cependant des contraintes sur les propriétés physico-chimiques des fluides à transporter et un traitement précis des surfaces. Il est aussi possible d'utiliser la
15 génération de bulles pour réguler les débits à l'intérieur de capillaires. Enfin des systèmes mécaniques de régulation de la pression hydrostatique existent également, implantés en amont des microcircuits ou en aval par exemple par mise en place
20 d'une mèche constituée d'un matériau absorbant.

Malheureusement, outre le manque de précision de ces systèmes, et leur difficulté de mise en œuvre, aucun d'eux ne résout les problèmes précités de l'art antérieur.

25

Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour but de fournir une solution aux problèmes précités de l'art antérieur en fournissant un procédé de déplacement d'un
30 fluide d'intérêt dans un capillaire comprenant les étapes suivantes :

- on dispose dans ledit capillaire au moins un train de ferrofluide, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide
5 et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt,

- on dispose dans ledit capillaire, au voisinage du train de ferrofluide, ledit fluide d'intérêt, et

- on commande le déplacement du fluide d'intérêt
10 dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire

La présente invention fournit également un microsystème fluide de déplacement d'un fluide
15 d'intérêt comprenant d'une part un capillaire dans lequel est disposé au moins un train de ferrofluide et d'autre part, à l'extérieur dudit capillaire, un système magnétique permettant de produire un champ magnétique pour commander le déplacement du train de
20 ferrofluide dans le capillaire, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide
25 d'intérêt.

Par fluide d'intérêt on entend tout fluide liquide ou gazeux qu'il est nécessaire de déplacer dans un capillaire, par exemple dans des microsystèmes d'analyse. Le fluide d'intérêt peut être par exemple un
30 réactif chimique, un liquide biologique, une solution aqueuse, etc.

Par bouchon, on entend un volume de fluide se trouvant dans le capillaire et formant par capillarité un « cylindre » épousant la forme de la paroi interne du capillaire. Autrement dit, le fluide placé dans le capillaire forme un bouchon lorsqu'il occupe, sur une longueur qui dépend du volume de ce fluide, toute la section du capillaire.

Un train de ferrofluide, appelé aussi « train » dans la présente description, comprend un bouchon de ferrofluide et au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt solidaire à celui-ci. Le train de ferrofluide se déplace en entier avec le ou les bouchon(s) de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Différents modes de réalisation de la présente invention sont exposés ci-dessous à titre d'exemple.

Découverts dans les années 60, les ferrofluides ou fluides magnétiques sont des fluides comportant essentiellement deux constituants : (1) des grains monodomaine de substance ferromagnétique, d'environ 5 à 10 nm de magnétite ou de maghémite, (2) un fluide porteur.

Lorsque le fluide porteur est un composé organique, comme c'est le cas de la plupart des ferrofluides commerciaux, le ferrofluide est dit "à base organique" et les particules magnétiques sont dispersées dans le fluide porteur par des surfactants. Lorsque le fluide porteur est de l'eau, le ferrofluide est dit "à base ionique" et les particules sont dispersées soit par des forces électrostatiques, soit par des bicouches de surfactant.

Le choix du ferrofluide correspond au choix des inventeurs d'une commande, ou pilotage, par champ magnétique pour réaliser le procédé de la présente invention.

5 Les ferrofluides utilisables selon l'invention présentent de préférence une faible viscosité et une bonne stabilité physicochimique dans le temps et en fonction de la température.

Selon l'invention, le ferrofluide est de
10 préférence un ferrofluide ionique, par exemple un ferrofluide tels que ceux décrits dans le document GB-A-2244987. En effet, ces ferrofluides présentent une grande densité de particules, une grande susceptibilité magnétique, et une grande stabilité dans le temps. Ils
15 sont obtenus en fixant à la surface de particules magnétiques précurseurs des molécules chargées qui assurent la stabilité colloïdale sans l'utilisation de surfactants.

Dans les microsystèmes d'analyses, le fluide
20 d'intérêt est généralement sous la forme d'une solution aqueuse. La solution a priori la plus simple pour mettre en œuvre des ferrofluide selon l'invention, dans des microcanaux ou des microtubes des « lab-on a chip » est de travailler avec des ferrofluides à base
25 organique, car ils ne sont pas miscibles à l'eau. Mais il peut alors se poser le problème de dépôts contaminants et non biocompatibles, par exemple sous la forme de particules magnétiques à base d'oxyde de fer, susceptibles d'interférer dans les réactions chimiques
30 mises en jeu.

Ces dépôts ont été observés par les inventeurs aussi bien dans des capillaires en verre, tels qu'en silice fondue, qui sont plutôt hydrophiles, que dans les capillaires dont la paroi interne est très hydrophobe tels que le téflon (marque déposée) ou le tefzel (marque déposée), par exemple pour des vitesses de déplacement de fluides aussi faibles que 0,1 mm/s. De plus l'épaisseur de contamination par le ferrofluide mesurée sur la paroi interne du capillaire est de l'ordre du micron, et donc sur des déplacements de plusieurs centimètres la perte de matière des bouchons sur les parois n'est pas négligeable. La présence de surfactants dans ces ferrofluides ou la nature apolaire du fluide porteur peuvent expliquer ce phénomène.

Les inventeurs ont mis en évidence que la combinaison préférée d'un bouchon de ferrofluide ionique, d'un bouchon d'un liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt, et de préférence d'une paroi de capillaire hydrophobe, selon la présente invention, permet de manière inattendue d'apporter une solution aux problèmes précités. En effet, les essais en laboratoire ont montré une absence de film contaminant sur la paroi interne du capillaire en utilisant la présente invention.

Ainsi, selon l'invention, le capillaire est de préférence un capillaire dont la paroi interne est hydrophobe, c'est à dire dont la paroi interne présente un angle de contact supérieur à 90°. Ceci peut être obtenu par exemple par un traitement chimique adéquat tel qu'une silanisation, ou en utilisant des matériaux hydrophobes tels que ceux précités. Le matériau

constituant le capillaire peut être choisi par exemple en fonction du fluide d'intérêt et des conditions physicochimiques des réactions chimiques opérées dans le capillaire. Selon l'invention, le capillaire, ou
5 microtubes ou microcanaux, peut par exemple avoir un diamètre interne inférieur à 1 mm, par exemple de 0,5 mm et moins, ce qui correspond aux dimensions habituelles des microsystèmes fluidiques.

Le liquide non miscible au ferrofluide et au
10 fluide d'intérêt peut être par exemple de l'huile, notamment lorsque le ferrofluide est un ferrofluide ionique et le fluide d'intérêt une solution aqueuse. L'huile peut être une huile organique, par exemple du dodécane, ou minérale, par exemple l'huile M3516
15 commercialisée par la société Sigma-Aldrich.

A priori un film mince d'huile peut se créer lors du déplacement du train de ferrofluide sur paroi interne du capillaire car l'huile mouille mieux la surface hydrophobe que l'eau. Mais cela n'est pas
20 pénalisant si l'huile est compatible avec le fluide d'intérêt. Ainsi, selon l'invention, lorsque le fluide d'intérêt est un liquide biologique, il est avantageux d'utiliser une huile biocompatible, par exemple une huile minérale.

25 Selon l'invention, pour travailler avec des bouchons-tampons d'huile de taille minimale, sans risque de perte de matière sur les parois, un pré-mouillage des parois des micro-canaux peut être réalisé en faisant circuler au préalable un bouchon d'huile de
30 volume suffisant. Ainsi, selon l'invention, une étape de pré-mouillage de la paroi interne du capillaire avec

l'huile avant de disposer dans ledit capillaire le train de ferrofluide peut être réalisée.

Selon l'invention, des bouchons d'huile peuvent également être disposés dans le capillaire, seuls, sans
5 bouchon de ferrofluide, par exemple pour séparer deux bouchons de fluide d'intérêt identiques ou différents situés entre deux trains de ferrofluide, ou avant ou après un seul train de ferrofluide. Ainsi, selon la présente invention, au moins un bouchon de liquide non
10 miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt peut être disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.

Selon un premier mode de réalisation de la présente invention, le train de ferrofluide peut être
15 constitué d'un bouchon de ferrofluide et d'un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Ce mode de réalisation est par exemple utile pour déplacer un fluide d'intérêt placé d'un seul côté du train de ferrofluide, c'est à dire du côté du
20 bouchon de liquide non miscible.

Selon un deuxième mode de réalisation de la présente invention, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt peut être placé à
chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide.
25 Ainsi, dans ce mode de réalisation, le train de ferrofluide comprend un bouchon de ferrofluide et deux bouchons de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Ce mode de réalisation est par exemple utile pour déplacer un fluide d'intérêt placé
30 de part et d'autre du train de ferrofluide, ou deux

liquides d'intérêt différents séparés par le train de ferrofluide.

Selon un troisième mode de réalisation de la présente invention, une pluralité de trains de ferrofluide peut être disposée dans le capillaire, avec des ferrofluides identiques ou différents d'un train à l'autre, et des bouchons de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt identiques ou différents dans un même train ou d'un train à l'autre.

10 Ce mode de réalisation est par exemple utile pour déplacer plusieurs bouchons d'un ou de plusieurs fluide(s) d'intérêt identiques ou différents, chaque bouchon de fluide d'intérêt étant séparé du suivant par un train de ferrofluide selon la présente invention ou

15 par un bouchon seul de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.

D'autres modes de réalisation de la présente invention apparaîtront encore à l'homme du métier.

Selon l'invention, le système magnétique nécessaire pour déplacer le fluide d'intérêt dans le capillaire, c'est à dire pour piloter l'écoulement de ce fluide, peut être par exemple constitué par des aimants permanents ou par des circuits électriques, c'est à dire des électro-aimants situés par exemple à

20 proximité immédiate des capillaires. Ce système magnétique peut être fixe ou mobile.

La mobilité du champ magnétique peut être obtenue par exemple en déplaçant mécaniquement un aimant permanent ou un électroaimant le long du capillaire, ou

30 en "activant" séquentiellement des bobines adjacentes d'électroaimants. L'aimant permanent peut être par

exemple sous la forme d'une barre aimantée, l'électroaimant par exemple sous la forme d'une bobine ou d'un solénoïde.

Les tailles des bouchons de ferrofluide et des
5 aimants sont adaptées aux conditions de l'application voulue du procédé de la présente invention, c'est à dire par exemple à la vitesse du fluide ou au rayon du capillaire, de façon à permettre un bon couplage aimant/bouchon de ferrofluide et donc un bon pilotage
10 de l'écoulement. Par exemple, selon la présente invention, les aimants peuvent avoir une longueur comprise entre 0,5 et 2 mm et les bouchons de ferrofluides environ deux fois cette longueur.

Le nombre de systèmes magnétiques peut être
15 fonction du nombre de trains de ferrofluide utilisés. Ainsi, n trains de fluide pourront nécessiter de n systèmes magnétiques.

Il peut aussi être fonction du type de commande utilisé selon le procédé de l'invention pour déplacer
20 le fluide d'intérêt.

L'homme du métier pourra adapter facilement le microsystème de la présente invention suivant ses besoins.

En effet, selon l'invention, la commande du
25 déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par le système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire peut être réalisée de différentes manières.

30 Par exemple, l'écoulement ou le déplacement du fluide d'intérêt dans le microcanal peut être obtenu

sous l'impulsion d'une pression ou d'une dépression motrice appliquée dans le capillaire. Dans ce cas, le pilotage selon la présente invention peut consister à bloquer, ou à débloquer, le déplacement du fluide dans le capillaire en bloquant, respectivement en débloquent, le déplacement du train de ferrofluide au moyen du système magnétique. Ceci peut être réalisé par exemple au moyen d'un train de ferrofluide constitué d'un bouchon de ferrofluide avec deux bouchons tampon d'huile de chaque côté et d'un seul aimant permanent ou électroaimant. Le retrait de l'aimant permanent ou l'arrêt du courant électrique alimentant l'électroaimant permet la reprise de l'écoulement du fluide d'intérêt.

Par exemple aussi dans une application du procédé de la présente invention en n étapes, n bouchons de ferrofluide munis de $2m$ bouchons tampon d'huile et de m aimants ou électroaimants, avec $m < n$. Des bouchons d'huile supplémentaires sans bouchon de ferrofluide permettent d'isoler les réactifs biologiques d'un bouchon à l'autre. Dans cette configuration, l'écoulement est stoppé de façon séquentielle à chaque fois qu'un bouchon de ferrofluide passe sous un aimant. n dépend de l'application et de la technologie considérées, par exemple de la longueur des micro-canaux, du multiplexage, de l'injection latérale etc. Plus m est grand, moins la force magnétique par aimant a besoin d'être grande, ce qui peut être intéressant lorsqu'une miniaturisation des aimants est recherchée.

Par exemple dans une autre application de la présente invention, « en continu », avec ou sans

pression motrice extérieure, le microsystème peut comprendre un ou n bouchons de ferrofluide munis respectivement de un ou 2n bouchons tampon d'huile et un champ magnétique glissant obtenu soit en déplaçant
5 mécaniquement un aimant permanent le long du capillaire, soit en "activant" séquentiellement des bobines adjacentes d'électroaimants. Dans cet exemple, le déplacement du champ magnétique sert de force motrice pour déplacer le train de ferrofluide, et donc
10 le fluide d'intérêt dans le capillaire.

Ainsi, selon la présente invention, différentes méthodes sont envisageables pour obtenir la commande, ou pilotage, de l'écoulement du fluide d'intérêt à l'intérieur des capillaires ou microcanaux.

15 La présente invention présente en outre l'avantage de mettre en œuvre une commande ou pilotage externe du déplacement du fluide d'intérêt dans le capillaire, de limiter ou d'éviter les dépôts du ferrofluide sous forme de film liquide sur les parois du capillaire, et
20 d'éviter les problèmes de contamination liés aux dispositifs de l'art antérieur. Elle apporte en outre un procédé précis et facile à mettre en œuvre pour piloter des écoulements de fluides dans des microcanaux.

25 La présente invention peut être mise avantageusement en œuvre par exemple dans un système de diagnostic in vitro automatisé, ou un système de détection de contaminants biologiques dans des domaines tels que l'agroalimentaire et/ou le contrôle
30 microbiologique industriel.

Par exemple, le dispositif de la présente invention peut être le premier élément d'un ensemble comprenant :

1. un dispositif de déplacement d'un fluide d'intérêt selon la présente invention,
2. éventuellement un module d'amplification de type « Polymérase Chain Reaction » (PCR),
3. un module de séparation, par exemple par électrophorèse,
4. un module de détection.

Un exemple de dispositif intégré comprenant les éléments 2 à 4 ci-dessus est décrit dans la référence M.A. Burns et al. , *An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device*, Science, vol 282, 16 oct 98.

Une utilisation industrielle possible des bouchons de ferrofluides ioniques isolés par des bouchons d'huile selon la présente invention est donc le pilotage externe de bouchons liquides à l'intérieur des microcanaux de microsystèmes type "lab-on-a-chip" pour lesquels une réaction biologique telle que la PCR est par exemple réalisée en série dans chaque bouchon aqueux et en parallèle sur plusieurs microcanaux.

D'autres caractéristiques et avantages apparaîtront encore à la lecture des exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif en référence aux figures annexées.

Brève description des figures

- La figure 1 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention comprenant un train de ferrofluide ;

5 - La figure 2 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention dans lequel le système magnétique est un aimant permanent ;

10 - La figure 3 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention dans lequel le système magnétique est un électroaimant ;

15 - Les figures 4a) à 4c) sont des représentations schématiques de microsystèmes fluidiques selon la présente invention sur lesquels plusieurs applications de la présente invention sont présentées ;

20 - Les figures 5a et 5b sont des graphiques de modélisation en fonction du temps de la vitesse d'écoulement dans un capillaire de 500µm de diamètre au passage dans le champ magnétique d'un bouchon de ferrofluide de 2mm de long. Le champ magnétique statique est généré soit par deux aimants permanents en opposition (fig.5a) soit par un solénoïde (fig.5b) ; l'origine des temps est arbitraire ;

25 - Les figures 6a et 6b sont des photographies montrant la réalisation du procédé de la présente invention, photographies prises sur du papier millimétrique de manière à mettre en évidence la taille du capillaire et des bouchons.

Exemples

Exemple 1 : Train de ferrofluide

Dans cet exemple représenté sur la figure 1 annexée, le train de ferrofluide (3) comprend un bouchon de ferrofluide (5) avec deux bouchons (7) de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.

Le bouchon de ferrofluide est un bouchon de ferrofluide ionique contenant 20% en masse de particules magnétiques de maghémite recouvertes de groupement nitrate et dispersées dans l'eau. Le diamètre moyen des particules est égal à 7,5 nm.

Le liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt (7) est constitué d'huile M3516 commercialisée par la société Sigma-Aldrich

Le capillaire (1) est en verre, il a un diamètre de 500µm.

Dans cet exemple, le train de ferrofluide a une longueur de 2mm.

La figure 2 annexée montre le même capillaire avec un système magnétique (11) qui est un aimant permanent sous la forme de barres aimantées.

La figure 3 annexée montre le même capillaire avec un système magnétique (11) qui est un électroaimant sous la forme d'un solénoïde.

Cette configuration du microsystème de la présente invention permet de bloquer et débloquer un écoulement ayant une vitesse V indiquée par la flèche dans le capillaire ou microcanal. L'écoulement est créé par une pression motrice extérieure Δp . Le retrait des aimants

permanents ou l'arrêt du courant électrique permet la reprise de l'écoulement.

Exemple 2 : Microsystème fluïdique « à n étapes »

5 Dans cet exemple, le même train de ferrofluïde que celui utilisé dans l'exemple 1 est utilisé dans différentes applications schématisées sur les figures 4a et 4b.

10 Une première application est représentée sur la figure 4a. Dans cette application, un seul train de ferrofluïde (3) est utilisé avec plusieurs bouchons (7) d'huile minérale. Ainsi, une alternance de fluïde d'intérêt (L) et de bouchons d'huile (7) précède un train de ferrofluïde (3).

15 Une deuxième application est représentée sur la figure 4b. Dans cette application, plusieurs train de ferrofluïdes (3) sont utilisés en alternance avec plusieurs bouchons de fluïde (L) d'intérêt.

20 Dans ces deux applications, une pression Δp provoque l'écoulement des bouchons de fluïde L dans le capillaire. Le système magnétique (11) permet comme dans l'exemple 1 de bloquer ou de débloquer cet écoulement.

25 Cet exemple montre que des bouchons d'huile supplémentaires sans bouchon de ferrofluïde permettent d'isoler par exemple des réactifs biologiques d'un bouchon à l'autre.

30 Dans ces applications l'écoulement peut être stoppé de façon séquentielle à chaque fois qu'un bouchon de ferrofluïde passe sous un aimant. Cette configuration permet d'obtenir un positionnement précis

des différents bouchons de liquides.

Exemple 3 : Microsystème fluïdique « en continu »

Dans cet exemple, le même train de ferrofluïde que celui utilisé dans l'exemple 1 est utilisé dans une application schématisée sur la figure 4c.

Cette application diffère de celle représentée sur la figure 4a, en ce que le système magnétique est mobile suivant les flèches indiquées sur cette figure.

10 Dans cette application, le déplacement du champ magnétique sert de force motrice pour le déplacement du train de ferrofluïde dans le capillaire, c'est à dire aussi du fluïde d'intérêt (L). L'application d'une pression motrice n'est donc pas nécessaire ici.

15

Exemple 4 : Modélisation

Sur les figures 5a et 5b annexées des simulations numériques utilisant le logiciel Matlab (marque déposée) montrent par exemple l'arrêt de l'écoulement dans un capillaire comprenant une succession de trains de ferrofluïde comme sur la figure 4b et d'eau.

Le champ magnétique est créé soit par deux aimants permanents (fig.5a) en opposition soit par un solénoïde (fig.5b). Dans ces deux cas, aimants et solénoïde, le champ magnétique vaut 350 Gauss sur l'axe au centre du capillaire. Le diamètre du solénoïde est de 1 mm et il comporte 10 spires et sa longueur est celle d'un bouchon de ferrofluïde : 2 mm. Pour les 2 aimants permanents face à face, les dimensions sont de 25 3 cm x 1 cm x 1 mm.

30

Les autres paramètres utilisés pour la simulation

sont donnés dans le tableau suivant:

Diamètre du capillaire (μm)	500
Pression motrice (Pa)	2800
Longueur du capillaire (m)	$9,6 \times 10^{-2}$
Longueur des bouchons (m)	2×10^{-3}
Viscosité de l'eau ($\text{kg/m}^2\text{s}$)	10^{-3}
Viscosité de l'huile ($\text{kg/m}^2\text{s}$)	3×10^{-3}

Exemple 5 : Capillaire hydrophobe

5 Les figures 6a et 6b sont des photographies montrant la réalisation du procédé de la présente invention dans un capillaire de 300 μm de diamètre en téflon (marque déposée) et utilisant des bouchons d'huile minérale (référence Sigma-Aldrich M3516),
10 incolore, de part et d'autre d'un bouchon de ferrofluide ionique tel que celui décrit dans l'exemple 1, pour éviter la contamination avec les bouchons de phase aqueuse (fluide d'intérêt) colorés avec du bleu de méthylène.

15 L'application d'une barrette aimantée en néodyme-fer-bore de 1 x 5 x 36 mm au-dessus du capillaire permet un pilotage par l'extérieur des bouchons avec une précision de moins de 200 μm et donc de l'écoulement à l'intérieur du capillaire.

20 Alors que la même expérience avec un capillaire de verre montre quelque dépôts contaminants de ferrofluide sur la paroi interne du capillaire et dans la phase

aqueuse après le passage du train de ferrofluide, alors qu'aucune contamination de la phase aqueuse n'a été observée, ni de la paroi interne du capillaire avec le revêtement de téflon.

REVENDICATIONS

1. Procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire comprenant les étapes suivantes :

5 - on dispose dans ledit capillaire au moins un train de ferrofluide, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non
10 miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt,

 - on dispose dans ledit capillaire, au voisinage du train de ferrofluide et du côté du bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt, ledit fluide d'intérêt, et

15 - on commande le déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire.

20 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le ferrofluide est un ferrofluide ionique.

 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le capillaire est un capillaire dont la paroi
25 interne est hydrophobe.

 4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le capillaire a un diamètre inférieur à 1 mm.

30 5. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre une étape de pré-mouillage de la paroi interne

du capillaire avec l'huile avant de disposer dans ledit capillaire le train de ferrofluide.

5 6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est placé à chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide.

10 7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une pluralité de trains de ferrofluide sont disposés dans le capillaire.

15 8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.

20 9. Microsystème fluidique de déplacement d'un fluide d'intérêt comprenant d'une part un capillaire (1) dans lequel est disposé au moins un train de ferrofluide (3) et d'autre part, à l'extérieur dudit capillaire, un système magnétique (11) permettant de produire un champ magnétique pour commander le déplacement du train de ferrofluide dans le capillaire, 25 ledit train de ferrofluide (3) comprenant un bouchon de ferrofluide (5) et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide (7) non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.

30

10. Microsystème fluidique selon la revendication 9, dans lequel le ferrofluide est un ferrofluide ionique.

11. Microsystème fluide selon la revendication 9 ou 10, dans lequel le capillaire est un capillaire dont la paroi interne est hydrophobe.

5 12. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel le capillaire a un diamètre inférieur à 1 mm.

10 13. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est placé à chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide.

15 14. Microsystème fluide selon la revendication 9 comprenant une pluralité de trains de ferrofluide.

20 15. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.

25 16. Utilisation d'un microsystème fluide selon la revendication 9 dans un système de diagnostic in vitro automatisé, ou un système de détection de contaminants biologiques.

1 / 5

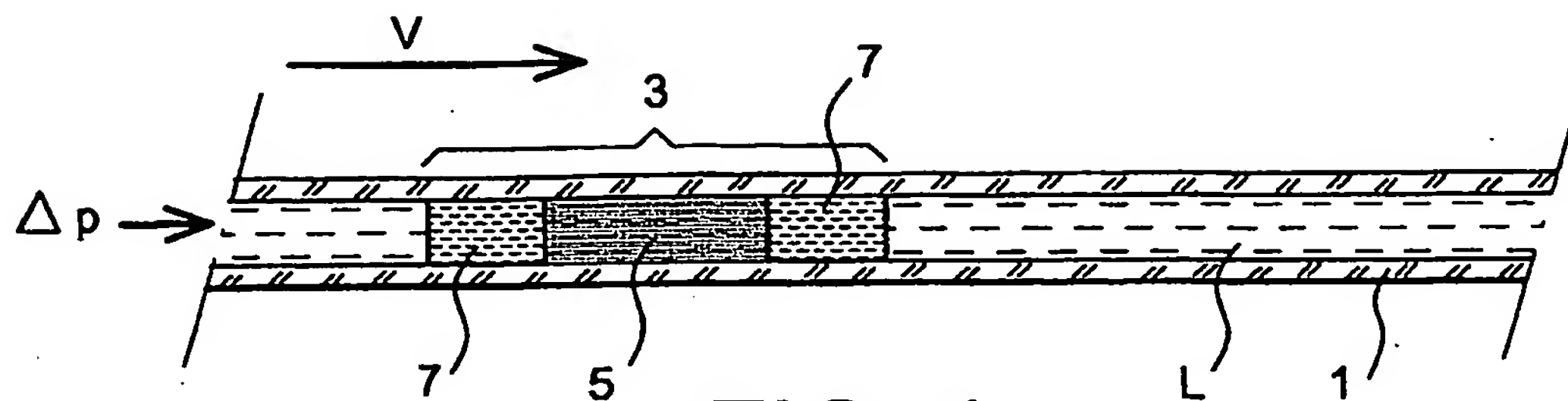


FIG. 1

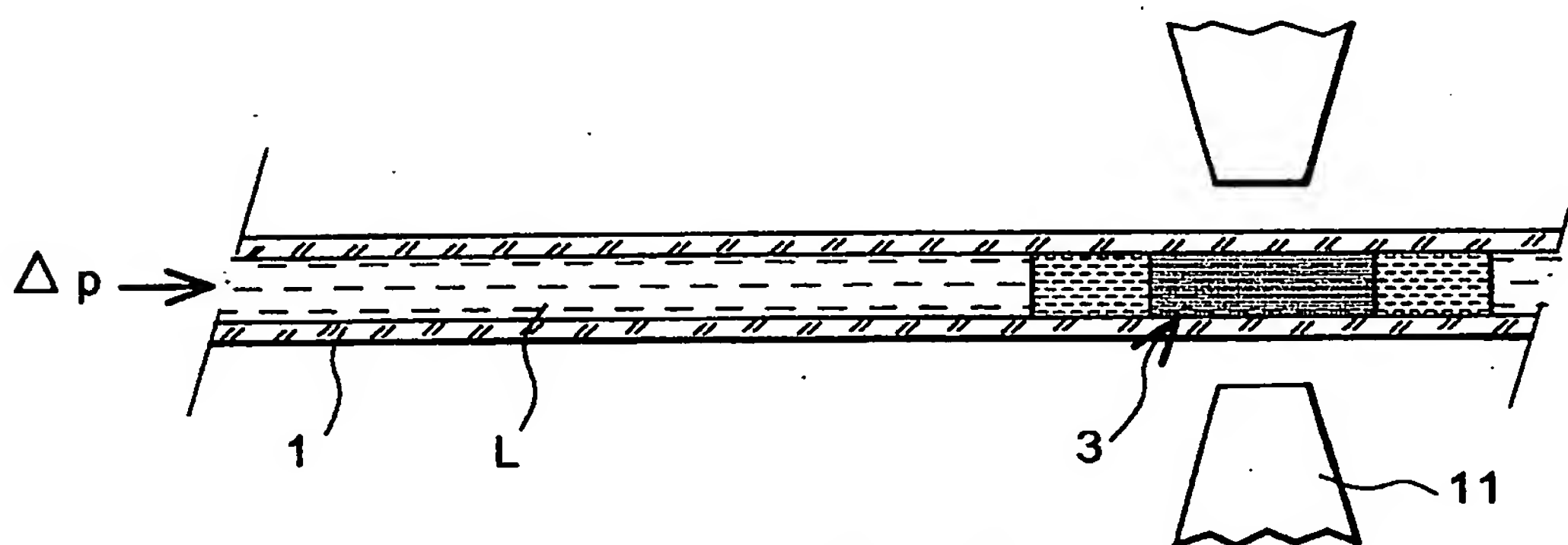


FIG. 2

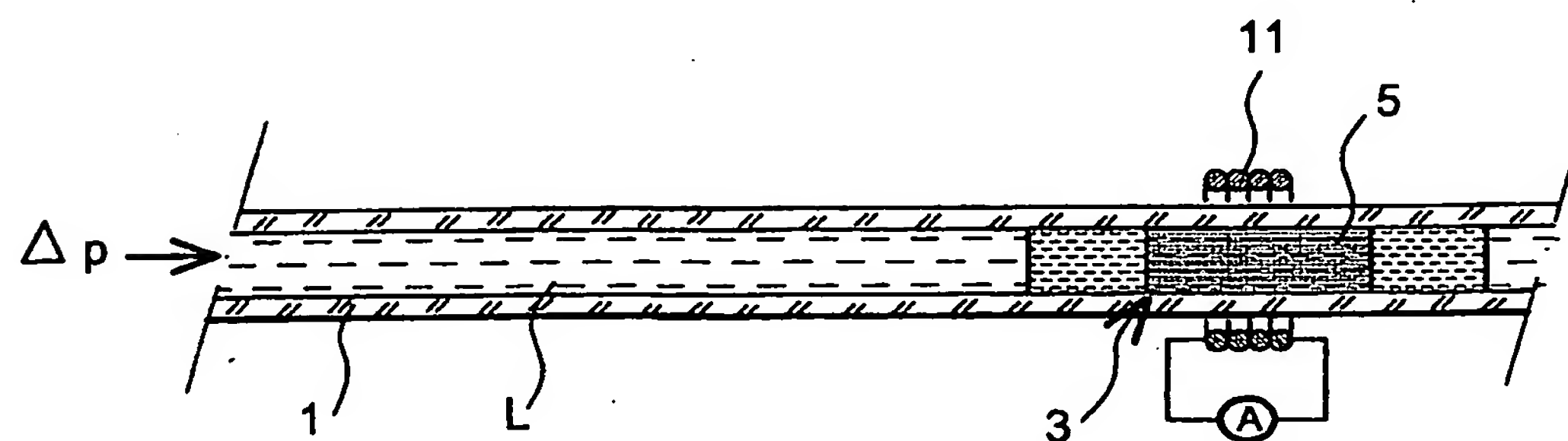


FIG. 3

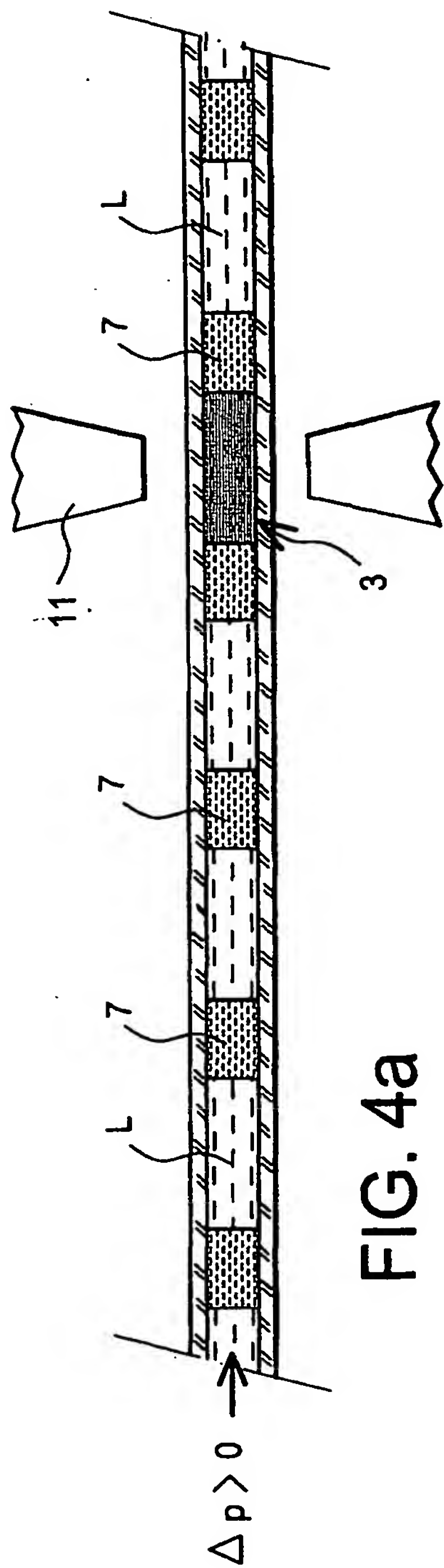


FIG. 4a

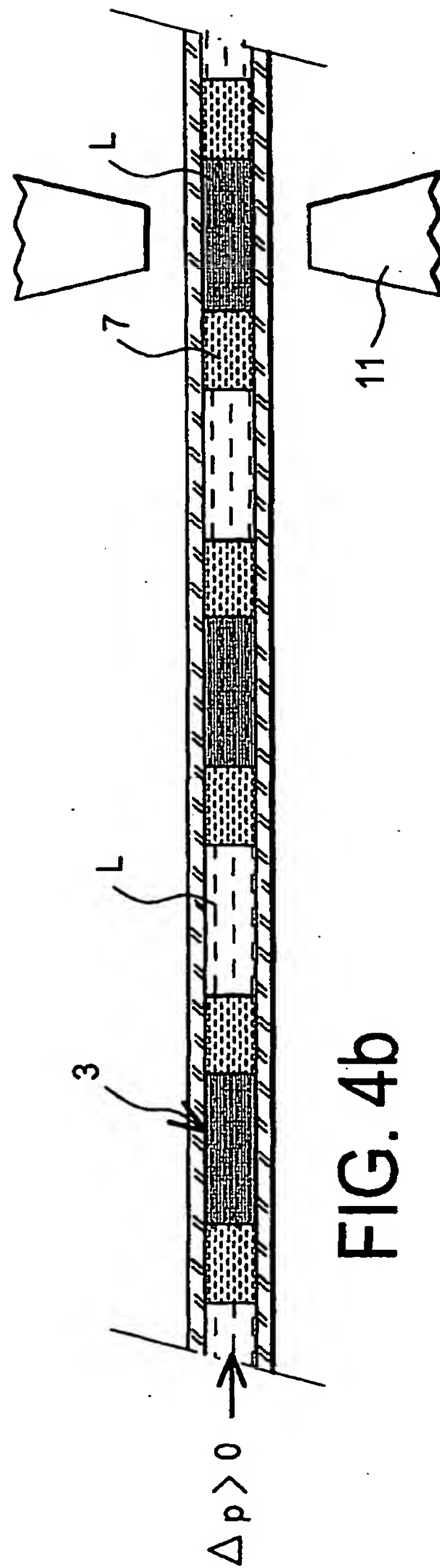


FIG. 4b

3 / 5

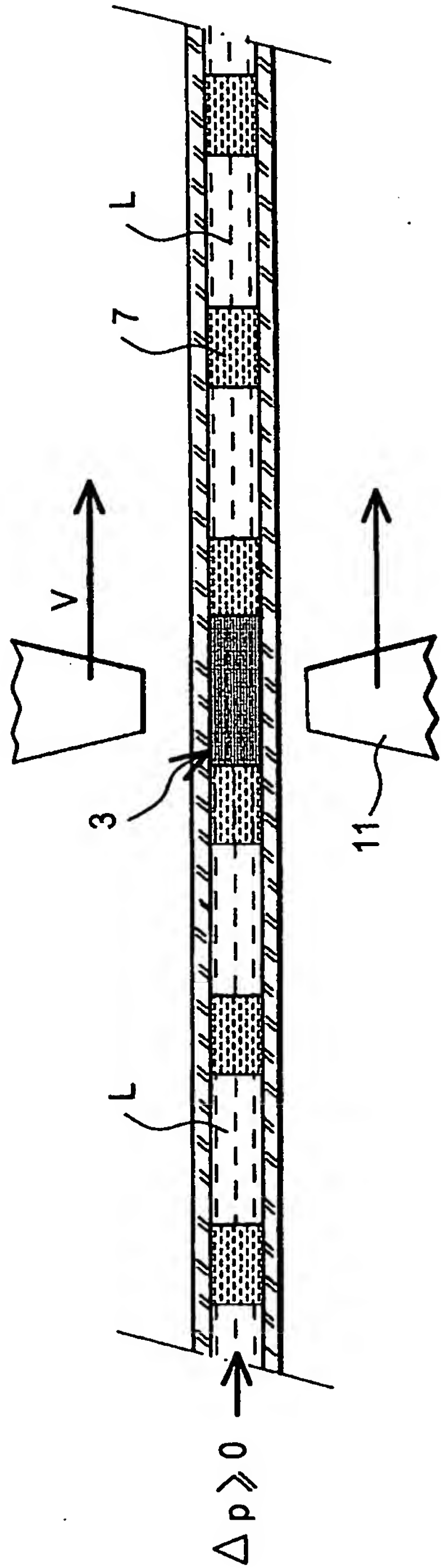


FIG. 4C

4 / 5

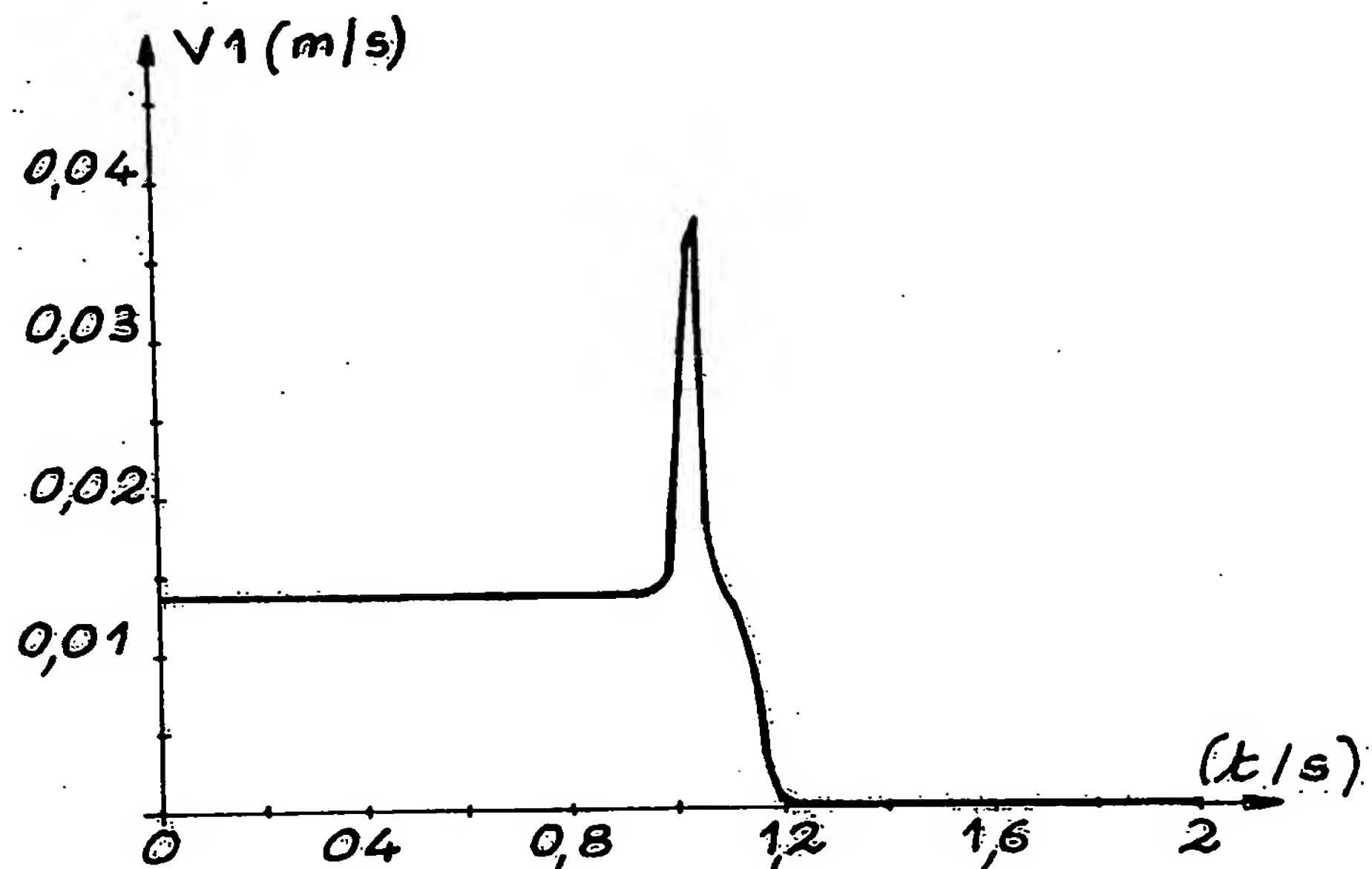


FIG. 5a

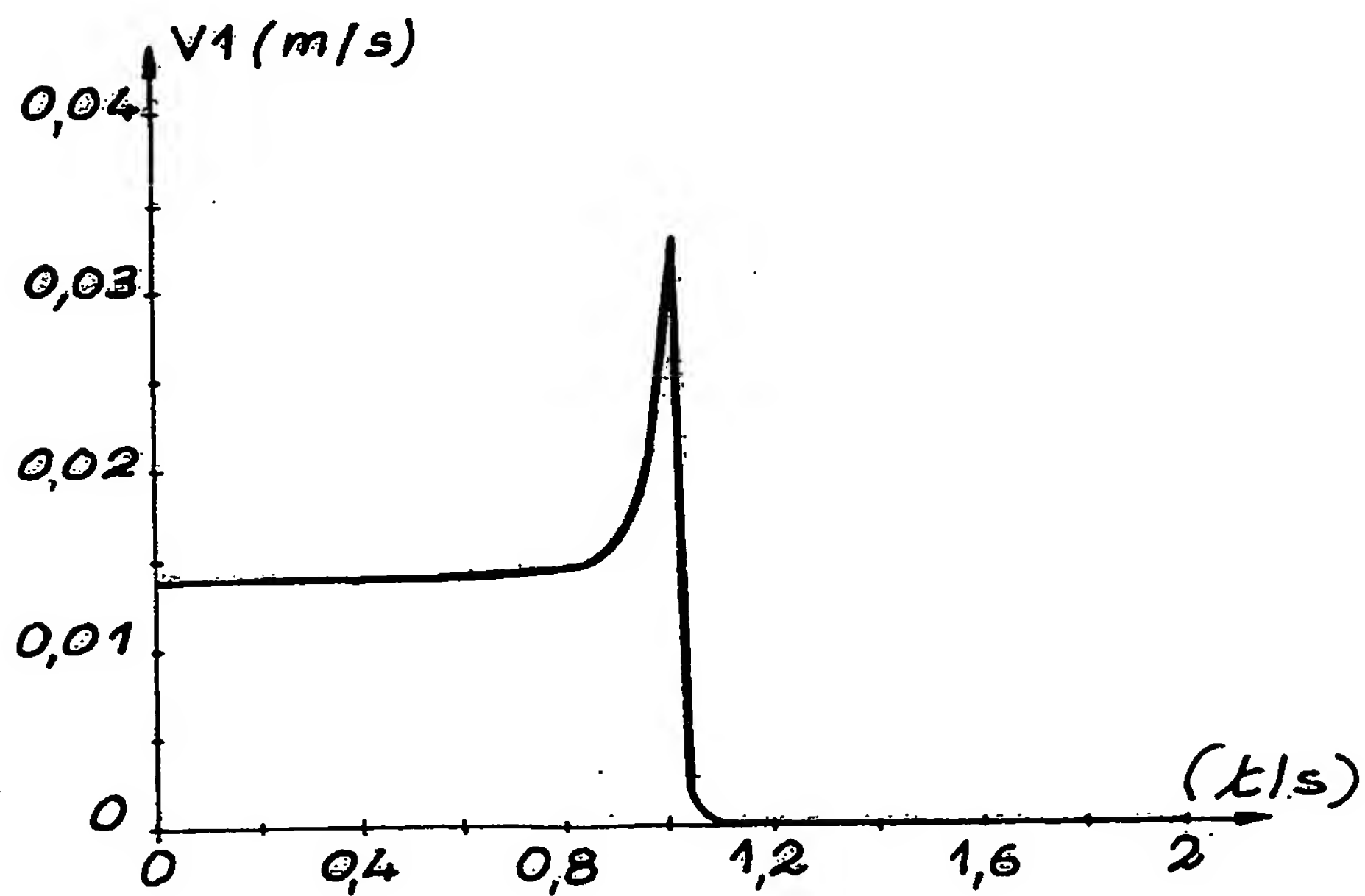


FIG. 5b

5 / 5

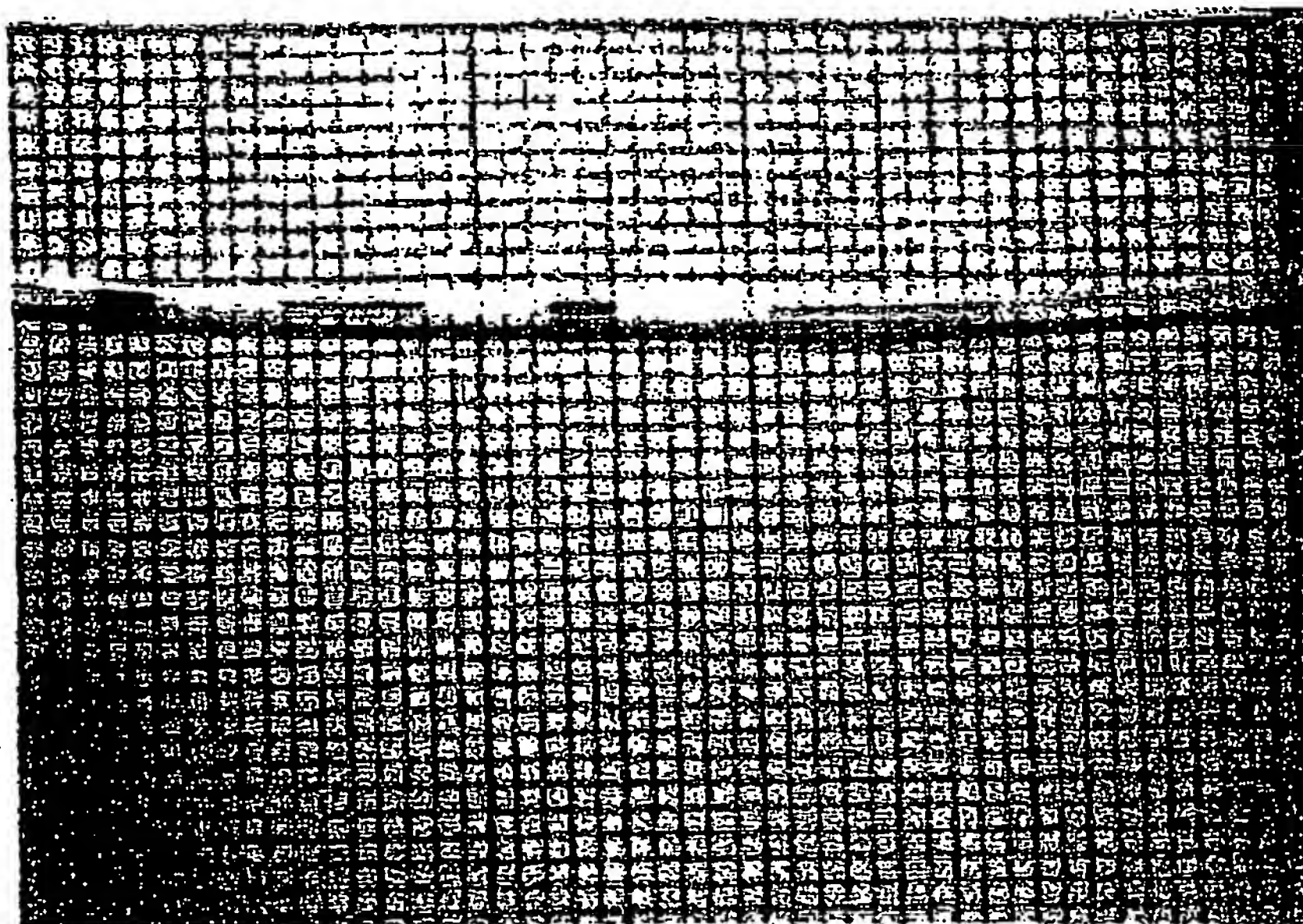


FIG. 6a

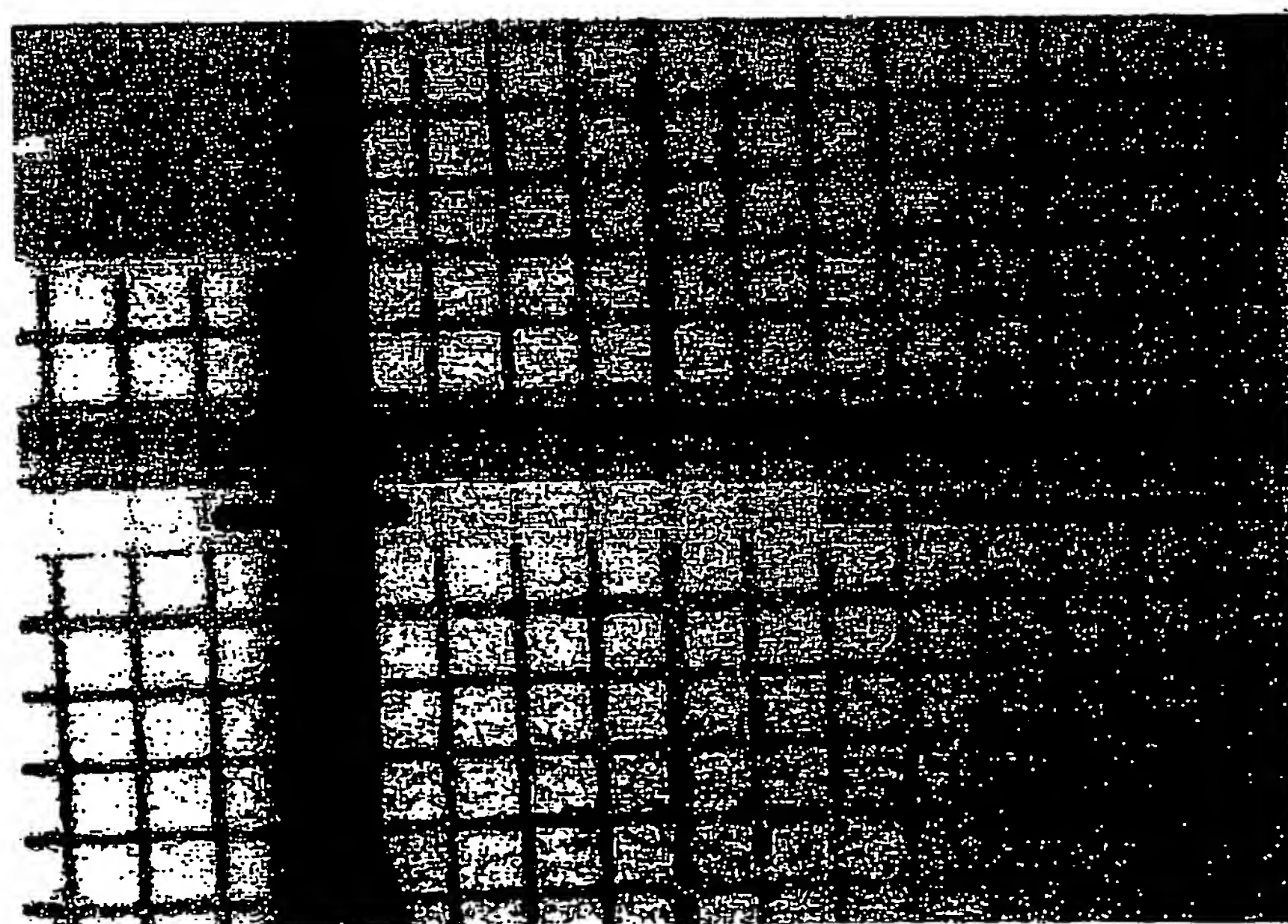


FIG. 6b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/03207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L F04B F16J G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HATCH, A., KAMHOLZ, A., HOLMAN, G., YAGER, P., BÖHRINGER, K.: "A ferrofluidic magnetic micropump" JOURNAL OF MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS, vol. 10, no. 2, June 2001 (2001-06), pages 215-221, XP002200486 page 215, column 1 -page 217, column 1 ---	1,3-9, 11-16
Y	WO 01 12327 A (UT BATTELLE LLC ; JACOBSON STEPHEN C (US); RAMSEY J MICHAEL (US)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 1, line 2 - line 6 page 5, line 16 - line 22 page 7, line 2 - line 5 page 9, line 24 - line 26 page 20, line 15 - line 22 figures 1,2 --- -/--	1,4,6-9, 12-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2003

Date of mailing of the international search report

21/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wyplosz, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int pnal Application No
PCT/FR 02/03207

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 192 504 A (CASSADAY MICHAEL M) 9 March 1993 (1993-03-09) abstract column 1, line 39 - line 49 column 3, line 30 - line 39 column 7, line 66 -column 8, line 6 claim 1 ----	3,5,11
A	US 6 197 595 B1 (FODOR STEPHEN P A ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) column 35, line 40 - line 58 ----	1,9,16
A	WO 01 26813 A (MICRONICS INC) 19 April 2001 (2001-04-19) page 12, line 7 - line 11 claims 1,9 ----	1,9,16
A	US 5 005 639 A (LELAND JOHN E) 9 April 1991 (1991-04-09) figure 4 column 5, line 41 - line 50 ----	1,9,16
A	US 6 287 520 B1 (KNAPP MICHAEL R ET AL) 11 September 2001 (2001-09-11) figures 1-4,6 column 2, line 61 - line 65 column 7, line 10 - line 13 column 8, line 16 - line 32 column 11, line 51 -column 12, line 44 -----	1,9,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03207

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112327	A	22-02-2001	AU 7758600 A CN 1378485 T EP 1202802 A1 WO 0112327 A1	13-03-2001 06-11-2002 08-05-2002 22-02-2001
US 5192504	A	09-03-1993	US 4865993 A AU 582641 B2 AU 5609686 A CA 1274987 A1 DE 3689862 D1 DE 3689862 T2 DK 161686 A EP 0207235 A2 ES 8801561 A1 ES 8800754 A1 ES 8800756 A1 JP 2033594 C JP 7056491 B JP 61280573 A NO 861391 A	12-09-1989 06-04-1989 16-10-1986 09-10-1990 07-07-1994 19-01-1995 12-10-1986 07-01-1987 01-04-1988 01-02-1988 01-02-1988 19-03-1996 14-06-1995 11-12-1986 13-10-1986
US 6197595	B1	06-03-2001	US 5922591 A US 6043080 A US 5856174 A US 6326211 B1 US 2001036672 A1 US 6168948 B1 US 2002022261 A1 AU 6404996 A EP 0843734 A1 JP 11509094 T WO 9702357 A1	13-07-1999 28-03-2000 05-01-1999 04-12-2001 01-11-2001 02-01-2001 21-02-2002 05-02-1997 27-05-1998 17-08-1999 23-01-1997
WO 0126813	A	19-04-2001	WO 0126813 A2 WO 0201184 A1 WO 0201081 A2 WO 0201163 A2 US 2001048637 A1 US 2001054702 A1 US 2002015959 A1 US 2001055546 A1 US 2002008032 A1	19-04-2001 03-01-2002 03-01-2002 03-01-2002 06-12-2001 27-12-2001 07-02-2002 27-12-2001 24-01-2002
US 5005639	A	09-04-1991	US 4967831 A	06-11-1990
US 6287520	B1	11-09-2001	US 6042709 A US 5958203 A US 5880071 A US 5779868 A US 2002017464 A1 US 5972187 A US 6080295 A AU 726987 B2 AU 3501297 A BR 9710052 A CA 2258481 A1 CN 1228841 A EP 0815940 A2	28-03-2000 28-09-1999 09-03-1999 14-07-1998 14-02-2002 26-10-1999 27-06-2000 30-11-2000 21-01-1998 11-01-2000 08-01-1998 15-09-1999 07-01-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/03207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6287520	B1	EP 0909385 A1	21-04-1999
		JP 2000514184 T	24-10-2000
		KR 2000022177 A	25-04-2000
		NZ 333345 A	29-09-2000
		NZ 504697 A	30-11-2001
		NZ 504698 A	30-11-2001
		TW 394843 B	21-06-2000
		WO 9800705 A1	08-01-1998
		ZA 9705758 A	23-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PC1/PR 02/03207

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01L3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01L F04B F16J G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	HATCH, A., KAMHOLZ, A., HOLMAN, G., YAGER, P., BÖHRINGER, K.: "A ferrofluidic magnetic micropump" JOURNAL OF MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS, vol. 10, no. 2, juin 2001 (2001-06), pages 215-221, XP002200486 page 215, colonne 1 -page 217, colonne 1 ---	1,3-9, 11-16
Y	WO 01 12327 A (UT BATTELLE LLC ; JACOBSON STEPHEN C (US); RAMSEY J MICHAEL (US)) 22 février 2001 (2001-02-22) page 1, ligne 2 - ligne 6 page 5, ligne 16 - ligne 22 page 7, ligne 2 - ligne 5 page 9, ligne 24 - ligne 26 page 20, ligne 15 - ligne 22 figures 1,2 --- -/-	1,4,6-9, 12-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature; cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 janvier 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/01/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wyplosz, N

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Dem Internationale No
 PCT/FR 02/03207

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 192 504 A (CASSADAY MICHAEL M) 9 mars 1993 (1993-03-09) abrégé colonne 1, ligne 39 - ligne 49 colonne 3, ligne 30 - ligne 39 colonne 7, ligne 66 - colonne 8, ligne 6 revendication 1 ---	3,5,11
A	US 6 197 595 B1 (FODOR STEPHEN P A ET AL) 6 mars 2001 (2001-03-06) colonne 35, ligne 40 - ligne 58 ---	1,9,16
A	WO 01 26813 A (MICRONICS INC) 19 avril 2001 (2001-04-19) page 12, ligne 7 - ligne 11 revendications 1,9 ---	1,9,16
A	US 5 005 639 A (LELAND JOHN E) 9 avril 1991 (1991-04-09) figure 4 colonne 5, ligne 41 - ligne 50 ---	1,9,16
A	US 6 287 520 B1 (KNAPP MICHAEL R ET AL) 11 septembre 2001 (2001-09-11) figures 1-4,6 colonne 2, ligne 61 - ligne 65 colonne 7, ligne 10 - ligne 13 colonne 8, ligne 16 - ligne 32 colonne 11, ligne 51 - colonne 12, ligne 44 -----	1,9,16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 02/03207

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0112327	A	22-02-2001	AU 7758600 A CN 1378485 T EP 1202802 A1 WO 0112327 A1	13-03-2001 06-11-2002 08-05-2002 22-02-2001
US 5192504	A	09-03-1993	US 4865993 A AU 582641 B2 AU 5609686 A CA 1274987 A1 DE 3689862 D1 DE 3689862 T2 DK 161686 A EP 0207235 A2 ES 8801561 A1 ES 8800754 A1 ES 8800756 A1 JP 2033594 C JP 7056491 B JP 61280573 A NO 861391 A	12-09-1989 06-04-1989 16-10-1986 09-10-1990 07-07-1994 19-01-1995 12-10-1986 07-01-1987 01-04-1988 01-02-1988 01-02-1988 19-03-1996 14-06-1995 11-12-1986 13-10-1986
US 6197595	B1	06-03-2001	US 5922591 A US 6043080 A US 5856174 A US 6326211 B1 US 2001036672 A1 US 6168948 B1 US 2002022261 A1 AU 6404996 A EP 0843734 A1 JP 11509094 T WO 9702357 A1	13-07-1999 28-03-2000 05-01-1999 04-12-2001 01-11-2001 02-01-2001 21-02-2002 05-02-1997 27-05-1998 17-08-1999 23-01-1997
WO 0126813	A	19-04-2001	WO 0126813 A2 WO 0201184 A1 WO 0201081 A2 WO 0201163 A2 US 2001048637 A1 US 2001054702 A1 US 2002015959 A1 US 2001055546 A1 US 2002008032 A1	19-04-2001 03-01-2002 03-01-2002 03-01-2002 06-12-2001 27-12-2001 07-02-2002 27-12-2001 24-01-2002
US 5005639	A	09-04-1991	US 4967831 A	06-11-1990
US 6287520	B1	11-09-2001	US 6042709 A US 5958203 A US 5880071 A US 5779868 A US 2002017464 A1 US 5972187 A US 6080295 A AU 726987 B2 AU 3501297 A BR 9710052 A CA 2258481 A1 CN 1228841 A EP 0815940 A2	28-03-2000 28-09-1999 09-03-1999 14-07-1998 14-02-2002 26-10-1999 27-06-2000 30-11-2000 21-01-1998 11-01-2000 08-01-1998 15-09-1999 07-01-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De p Internationale No.
PCT/FR 02/03207

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6287520	B1	EP 0909385 A1	21-04-1999
		JP 2000514184 T	24-10-2000
		KR 2000022177 A	25-04-2000
		NZ 333345 A	29-09-2000
		NZ 504697 A	30-11-2001
		NZ 504698 A	30-11-2001
		TW 394843 B	21-06-2000
		WO 9800705 A1	08-01-1998
		ZA 9705758 A	23-04-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.